Aus der Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
Klinikum Westend

CHLORAMPHENICOLBESTIMMUNG IM LIQUOR UND SERUM BEI PATIENTEN MIT ENTZÜNDETEN UND NICHT ENTZÜNDETEN MENINGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rahmat Ghaussy
Afghanistan

1976

Aus der Medizinischen Klinik der
Freien Universität Berlin
Klinikum Westend

CHLORAMPHENICOLBESTIMMUNG IM LIQUOR UND SERUM BEI PATIENTEN MIT ENTZÜNDETEN UND NICHT ENTZÜNDETEN MENINGEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität
Berlin

vorgelegt von :
Rahmat Ghaussy
Afghanistan

Referent: Professor Dr. M. Alexander

Korreferent: Professor H. Kewitz

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 23. März 1976

1. EINLEITUNG

Bis heute existiert keine einheitliche Therapie der bakteriellen Meningitis; die Anschauungen über die Liquorgängigkeit der Antibiotika beruhen auf wenigen Daten. Einigkeit besteht darüber, daß bei einer eitrigen Meningitis bakterizid wirkende Antibiotika am zweckmäßigsten sind, z.B. hohe Dosen eines Penicillinderivates oder eines der Cephalosporine oder ein Aminoglykosid (11,16,18,22). Alle diese Substanzen sollen bei Meningitis in ausreichendem Umfang in den Liquor übertreten, nach dem Abklingen der akuten Entzündungserscheinungen und der damit einhergehenden Hyperämie sollen sie jedoch schlecht in den Liquor eindringen. Chloramphenicol dagegen steht in dem Ruf, auch bei nicht entzündeten Meningen in antibakteriell ausreichender Menge in den Liquor überzutreten (10). Diese Ansicht beruht auf Arbeiten von Ross et al. und Kelly et al. (5,16,12).
Auf Grund dieser Ansicht wird in manchen Kliniken bei akuter Meningitis zunächst eines der oben genannten Antibiotika angewendet und nach Abklingen der akuten Erscheinungen zur Nachbehandlung Chloramphenicol (4,15,22). Aus dem gleichen Grund wird auch zur Prophylaxie gegen intracranielle Infektionen bei Schädeltraumen oder nach Hirnoperationen mitunter Chloramphenicol eingesetzt. Da Chloramphenicol zwar sehr selten auftretende, aber sehr gefährliche Nebenwirkungen hervorrufen kann, wäre eine prophylaktische Anwendung nur schwer zu rechtfertigen. Auf jeden Fall müßte sicher gestellt sein, daß im Liquor Konzentrationen erziehlt werden, die für eine

ausreichend lange Zeit über der minimalen Hemmstoffkonzentration liegen.
In der vorliegenden Arbeit wird über Untersuchungen berichtet, die zeigen sollten, welche Konzentrationen von Chloramphenicol im Liquor bei Patienten mit Meningitis und bei Patienten ohne Entzündung der Meningen erreicht werden können. Nach i.v. oder oraler Gabe von Chloramphenicol konnte bei konstsntem Plasmaspiegel aus dem Anstieg des Chloramphenicolspiegels im Liquor in Abhängigkeit von der Zeit auf die Fähigkeit des Antibiotikums, die Meningen zu durchdringen, geschlossen werden. Um die Liquorgängigkeit von Chloramphenicol als vergleichbaren Zahlenwert darzustellen, wurde ein Quotient aus dem Chloramphenicolgehalt im Liquor und dem Chloramphenicolgehalt im Serum gebildet.

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um einen Teil einer Studie, die sich mit Konzentrationen von verschiedenen Antibiotika, bzw. Chemotherapeutika in Körperflüssigkeiten und besonders im Liquor bei Meningitis beschäftigt. Sie soll hinsichtlich ihrer Ergebnisse später mit anderen Arbeiten dieser Studie über die Liquorkonzentration mehrerer Antibiotika bei entzündeten und nicht entzündeten Meningen verglichen werden. Die Untersuchungen wurden an Patienten einer neurochirurgischen und einer Infektionsabteilung vorgenommen. Von den Kliniken wurden außer dem zu untersuchenden Serum und Liquor Untersuchungsbefunde und Laborwerte des jeweiligen Patienten geliefert. Die in der vorliegenden Arbeit angestellten Untersuchungen

mußten auf den Organisationsablauf der jeweiligen Klinik abgestellt werden. Das ergab eine Reihe von Problemen :

1. Die Serumkonzentration von Chloramphenicol ist bei oraler Gabe nach etwa 30 Min., bei i.v.-Applikation nach wenigen Minuten nachweisbar. Sie hat ihre Maximalwerte für etwa 1 - 2 Std. nach i.v.-Applikation und für 2 - 3 Std. nach oraler Gabe (21). In den Kliniken, aus denen das Untersuchungsmaterial für diese Arbeit stammt, war eine Blut- bzw. Liquorentnahme innerhalb dieses Zeitraumes nicht immer möglich, so daß die ermittelten Chloramphenicolkonzentrationen die Serumspiegel zu verschiedenen Zeitpunkten angeben und somit nicht unmittelbar verglichen werden können.
2. In den genannten Kliniken wurde Paraxin^{R} (Chloramphenicol in Form der Monosuccinat-Na) verwendet. Dieses Medikament ist in vitro antimikrobiell nicht wirksam und wird erst im Körper durch Esterasen aktiviert (21). Mit der in dieser Arbeit angewendeten Methodik konnte nur der aktive Teil, d.h. das nicht an Plasmaeiweiß gebundene, freie Chloramphenicol, bestimmt werden. Das nicht hydrolytisch gespaltene Chloramphenicol-Monosuccinat-Na blieb bei der Bestimmung unberücksichtigt.
3. In dieser Arbeit wurden Serumverdünnungsreihen angefertigt, bei denen die natürliche Bakterizidie des Serums nicht einbezogen wurde.

4. Ein weiterer Störfaktor für die vorliegende Untersuchung war das Vorhandensein von anderen Antibiotika.

2. MATERIAL, GERÄTE UND METHODIK

2.1. MATERIAL UND GERÄTE

Es wurden insgesamt 41 Untersuchungen bei 25 Patienten im Alter von 22-88 Jahren aus der neurochirurgischen Abteilung des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin und aus der Infektionsabteilung des Rudolf Virchow Krankenhauses Berlin von Sept. 72 bis Okt.73 durchgeführt. In 31 Fällen wurde das Chloramphenicol i.v. und in 10 Untersuchungen oral appliziert. Bei einem Patienten, der Chloramphenicol oral erhielt, wurde simultan Tetracyclin in gleicher Dosierung verabreicht. Die Untersuchungszahl der nach klinischer Angabe an Meningitis erkrankten Patienten betrug 13. Darunter waren drei Untersuchungen bei einem Patienten mit Meningoencephalitis tubercolosa, je eine Untersuchung bei zwei Patienten mit Meningitis serosa, und eine Untersuchung bei einm Patienten mit Mumps-Meningitis. Die übrigen Meningitisfälle waren nicht näher spezifiziert. Von den 13 untersuchten Tumorfällen waren fünf primäre Tumoren (Glioblastom, Meningosarkom) und acht Metastasen. Das Kollektiv der Patienten mit Schädelhirntrauma umfaßte drei Fälle mit frontobasaler Fraktur, zwei Fälle mit Contusio cerebri, einen Fall mit apalischem Syndrom und einen Fall mit intracraniellem Hämatom. Es wurden bei einem Patienten sieben, bei zwei Patienten zwei und bei vier

Patienten je eine Untersuchung durchgeführt.

Die Zellzahl der nach klinischer Angabe an Meningitis erkrankten Patienten lag zwischen 10/3 und 788/3 Zellen und das Gesamteiweiß zwischen 30 und 119 mg%. Die 15 traumatischen Fälle sowie auch die Gruppe der Tumoren wiesen eine Liquorzellzahl von 2/3 - 873/3 Zellen und einen Liquoreiweißgehalt von 25 - 191,5 mg% auf. Das bedeutet, daß die Kollektive zwar hinsichtlich Zellzahl und Liquoreiweißgehalt nicht differierten, offenbar aber bei der Prüfung auf Meningismus erhebliche Unterschiede aufwiesen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Grenze zwischen nicht entzündeten und entzündeten Meningen bei einer Zellzahl von 10/3 Zellen und bei einem Liquoreiweißgehalt von 45 mg% gesetzt (1).

Die Patienten erhielten unterschiedliche Mengen Paraxin^{R} (Chloramphenicol-Monosuccinat-Na), je nach Schwere der Erkrankung 1-2 g als Einzeldosis. In 31 Fällen wurden nach i.v.-Applikation und in 10 Fällen nach oraler Gabe Blut- und Liquorproben von je 10 ml entnommen. Der Entnahmezeitpunkt lag bei i.v.-Gabe 1 1/2 - 6 Std. nach Applikation, bei oraler Verabreichung 4 3/4 - 6 Std. danach. Blut und Liquor wurden bei 3000 UMP 10 Min. zentrifugiert (Beim Blut wurde vor der Zentrifugation der Eintritt der Gerinnung abgewartet). Das so gewonnene Serum und der zellfreie Liquor wurden entweder sofort verarbeitet oder bei -20°C eingefroren.

Die Liquorzellzahl und der Eiweißgehalt konnten aus organisatorischen Gründen nicht bei allen Patienten ermittelt werden. Diejenigen Fälle,

bei denen die Liquordiagnostik möglich war, sind im Ergebnisteil aufgeführt.
Für die Durchführung der Untersuchungen wurden folgende Substanzen verwendet :

Chloramphenicol-Standard	: Chemie Grünenthal GmbH Stolberg/Rhld.
Paraxin^{R} (Chloramphenicol-Mono-succinat-Na)	: Boehringer Mannheim GmbH
Blutagar	: Med. Untersuchungsamt Fürstenbrunner Weg, Berlin
Bouillon	: Med. Untersuchungsamt Fürstenbrunner Weg, Berlin
Humanserum "Biotest"	: Serum-Institut GmbH Frankfurt/M.
Phosphatpuffer nach Sörensen, pH 7,2	: Apotheke Klinikum Charlottenburg, Berlin

Folgende Apparate und Instrumente wurden benutzt :

Zentrifuge	: Maschinenbau Wilhelm Stock Marburg/L.
Brutschrank	: Willy Memmest Schwabach/Bay.
Autoklave	: Scheerer & Co. GmbH Waiblingen
Reagenzgläser	: Jenaer Glas
Enzympipetten	: Hirschmann EM Techcolor/W-Germany
Kolle-Halter u. Kolle-Ösen	: bezogen von Viktor Recker, Berlin 36

2.2. METHODIK

In dieser Arbeit wurde die Chloramphenicolkonzentration in den Körperflüssigkeiten mit einer mikrobiologischen Methode, nämlich der Röhrchenverdünnungsreihe bestimmt. Es handelt sich hierbei um eine einfache, billige und zuverlässige Methode.

Das Prinzip wurde im Jahre 1957 von P. Klein "Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis" beschrieben (7,19). *)

2.2.1. PRINZIP

Chloramphenicol wurde durch den Nachweis seiner bakteriostatischen Eigenschaft gegenüber einem Testbakterienstamm, Corynebacterium diphtheriae, Typ mitis, bestimmt. Eine Verdünnungsreihe des zu untersuchenden Blutserums bzw. Liquors und eine weitere mit bekannten Chloramphenicolkonzentrationen wurden miteinander verglichen. In der Serum- bzw. Liquorverdünnungsreihe wurde die stärkste Verdünnung und in der Chloramphenicol-Vergleichsreihe die schwächste Chloramphenicolkonzentration festgestellt, die das Wachstum der Testbakterien vollständig hemmte. Aus dem Vergleich dieser beiden Werte ergab sich der Chloramphenicolgehalt des untersuchten Blutserums bzw. Liquors.

---

*) Für die weitere Entwicklung dieser Methode ist Herrn Dr. W. Vömel, Leiter der Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Boehringer Mannheim GmbH, zu danken.

2.2.2. DURCHFÜHRUNG

a) Am ersten Tag wurde Nährbouillon mit Testbakterien Corynebacterium diphtheriae, Typ mitis, beimpft und 18 Stunden im Brutschrank bei 37°C bebrütet.

b) Danach wurde die stark bakterienhaltige Nährbouillon im Verhältnis 1 : 10^4 mit einer doppelt konzentrierten Nährbouillon verdünnt.

c) Um festzustellen, ob in den Versuchsmaterialien Bakterien vorhanden waren, wurde ein Kontrollansatz zur Sterilitätsprüfung gemacht, indem je ein Tropfen Serum bzw. Liquor in ein Röhrchen mit Traubenzuckerbouillon (10%) und in eines mit Thioglykolat-Bouillon (10%) gegeben wurde.

d) Um die Hemmgrenze festzustellen, wurde von den zu untersuchenden Materialien unter Verwendung von Humanserum "Biotest" für Serum bzw. Phosphatpuffer nach Sörensen für Liquor eine Verdünnungsreihe angefertigt (siehe Tabelle 1). In jedes Röhrchen wurden 0,5 ml beimpfte, doppeltkonzentrierte Nährbouillon (1 : 10^4 verdünnt) gegeben und damit die Endverdünnung der zu untersuchenden Materialien von 1:2 bis 1:26 erreicht. Das Gesamtvolumen in jedem Röhrchen betrug 1 ml, davon waren 50% doppeltkonzentrierte Nährbouillon und 50% Humanserum "Biotest" bzw. Phosphatpuffer nach Sörensen, pH 7,2 mit Untersuchungsmaterial.

Tabelle 1

Zu untersuchendes Serum od. Liquor ml	Humanserum (Biotest) bzw. Phosphatpuffer ml	beimpfte doppelt konzentrierte Nährbouillon ml	Endverdünnung des zu untersuchenden Serums od. Liquors
0,50	-	0,50	1: 2
0,33	0,17	0,50	1: 3
0,25	0,25	0,50	1: 4
0,20	0,30	0,50	1: 5
0,17	0,33	0,50	1: 6
0,14	0,36	0,50	1: 7
0,13	0,37	0,50	1: 8
0,10	0,40	0,50	1:10
0,08	0,42	0,50	1:12
0,07	0,43	0,50	1:15
0,06	0,44	0,50	1:18
0,05	0,45	0,50	1:22
0,04	0,46	0,50	1:26

Die Tabelle 1 gibt die Verdünnungsgrade des Serums bzw. Liquors mit Humanserum "Biotest" bzw. Phosphatpuffer und beimpfter doppelt konzentrierter Nährbouillon an.

e) Um die kleinste Menge an Chloramphenicol, die das Wachstum der Bakterien hemmt, festzustellen, wurde eine Verdünnungsreihe mit bekannten Konzentrationen hergestellt. Das in Wasser gelöste Chloramphenicol wurde zunächst in Humanserum "Biotest" aufgenommen und auf eine Konzentration von µg/ml gebracht (Abbildung I). Von dieser Charge wurden in jedes Röhrchen der Kontrollansätze 0,09 ml bis 0,34 ml überführt, entsprechend Tabelle 2.
Der Leerwert (Wachstumskontrolle) enthielt lediglich 1ml beimpfter doppelt konzentrierter Nährbouillon und 1ml Humanserum "Biotest" bzw. Phosphatpufferlösung. Das Gesamtvolumen in jedem Röhrchen betrug 2ml, davon 50% doppelt konzentrierte Nährbouillon und 50% Humanserum "Biotest" bzw. Phosphatpuffer mit bekannten Chloramphenicolkonzentrationen. Diese Verdünnungsreihe mußte bei jedem Prüfverfahren neu hergestellt werden, weil die Empfindlichkeit der Testbakterien sich ändern konnte.

f) Alle Verdünnungsreihen wurden für die Dauer von 18 Stunden in den Brutschrank, der auf 37°C eingestellt war, gestellt.

Abbildung I

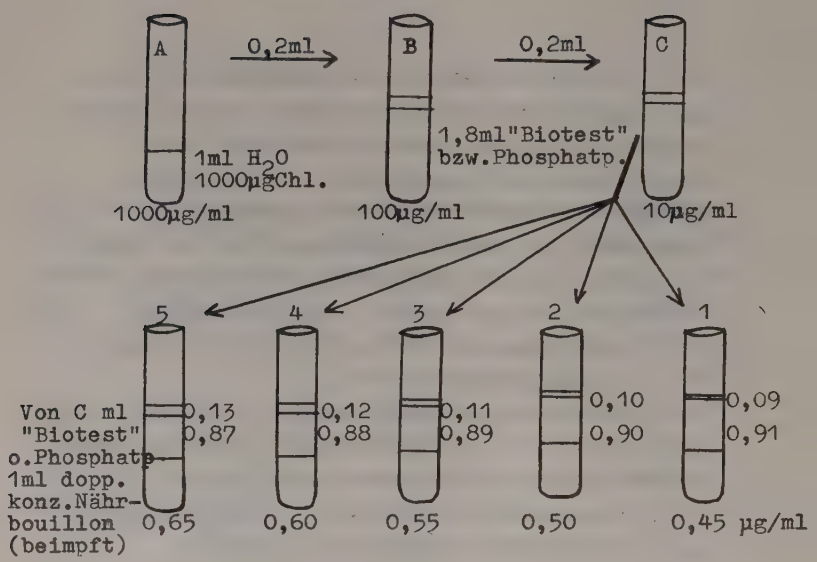

Tabelle 2

	Chlor.-Konzen. µg/ml	von C ml	Biotest o.Phosphatp. ml	beimpfter Nährb. ml
6.	0,70	0,14	0,86	1,00
7.	0,75	0,15	0,85	1,00
8.	0,80	0,16	0,84	1,00
9.	0,85	0,17	0,83	1,00
10.	0,90	0,18	0,82	1,00
11.	1,00	0,20	0,80	1,00
12.	1,10	0,22	0,87	1,00
13.	1,20	0,24	0,76	1,00
14.	1,30	0,26	0,74	1,00
15.	1,40	0,28	0,72	1,00
16.	1,50	0,30	0,70	1,00
17.	1,60	0,32	0,68	1,00
18.	1,70	0,34	0,66	1,00

Verdünnungsreihe mit bekanntem Chloramphenicolgehalt zur Bestimmung der Serum- bzw. Liquorkonzentration von Chloramphenicol.

g) Danach wurden die Röhrchen abgelesen. Wenn die Sterilitätskontrollen verunreinigt waren, konnte der Chloramphenicolspiegel nicht bestimmt werden , weil nicht zu beurteilen war, ob die Trübung durch den Teststamm oder durch andere Bakterien hervorgerufen worden war. Waren die Kontrollröhrchen klar, konnte die Trübungsintensität makroskopisch wie folgt beurteilt werden :

+ + + +	Wachstum gleicher Stärke wie bei dem Leerwert
+ + +	
+ +	
+	Zwischenstufen
±	
-	kein Wachstum

Um die Konzentration von den zu untersuchenden Materialien zu ermitteln, mußte man den stärksten Verdünnungsgrad des zu prüfenden Materials mit der schwächsten Chloramphenicolkonzentration, die das Wachstum der Testbakterien vollständig gehemmt hatte, multiplizieren. Wenn z.B. die Serumverdünnung im Verhältnis 1 : 4 (1 Teil Serum und 3 Teile Nährbouillon) und die Lösung aus der Chloramphenicolvergleichsreihe mit einem Gehalt von 0,8 µg Chl./ml noch absolut bakteriostatisch wirkten, mußte das verdünnte Sterum 4 mal 0,8 µg, also 3,2 µg Chl./ml enthalten.

3. ERGEBNISSE

In 41 Untersuchungen wurden bei 25 Patienten der Chloramphenicol-Serum-Spiegel und -Liquor-Spiegel bestimmt. Dabei konnten in 36 Fällen die Serumkonzentrationen und in 39 Fällen die Liquorkonzentrationen ermittelt werden. In sieben Fällen wurde durch die betreffende Klinik weder die Liquorzellzahl noch der Gesamteiweißgehalt bestimmt. Bei zwei Patienten war das Gewicht und bei zwei weiteren Bestimmungen waren außerdem die Entnahmezeit nach der Applikation und bei einer von beiden auch die Dosis nicht gegeben.

Insgesamt waren 17 Untersuchungen nicht verwertbar, weil

1. durch Wachstum anderer Keime als der zugesetzten Testbakterien in der Verdünnungsreihe keine Klartrübgrenze zu erkennen war,
2. ein Patient zusätzlich Tetracyclin bekommen hatte,
3. die Liquorzellzahl bzw. Liquoreiweiß nicht bestimmt wurden,
4. der Liquor blutig war,
5. die Probenentnahmen durch die Klinik zu spät erfolgten, d.h. nicht innerhalb von 6 Std. nach der erstmaligen Chloramphenicolapplikation.

24 Bestimmungen wurden in der vorliegenden Arbeit verwertet, d.h. die Liquor- und Serumkonzentrationen von Chloramphenicol konnten bestimmt werden. Sie sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Bei neun Untersuchungen lag die Liquorzellzahl unter 10/3 Zellen und das Gesamteiweiß unter 45 mg%. Diese Gruppe wurde als Kollektiv mit nicht entzündeten Meningen einem Kollektiv von 15 Untersuchungen mit höherer Zellzahl und meist auch höherem Liquoreiweiß, dem Meningitis-Kollektiv, gegenübergestellt.
Bei 21 Untersuchungen wurde als Einzeldosis 1g Chloramphenicol und bei drei Fällen jeweils 2g Chloramphenicol verabreicht.

Nr.	Name	Alter	Gewicht	Diagnose	Dosis g	Entn. Std. n.d. App.	Zellzahl	Liq. Eiweiß mg%	Serum ug/ml	Liq. ug/ml	Liq./ Serum
1	J.E.	67	?	Adeno-Ca., Metastase frontobasal parasagital links	1	1:30	36/3	67,5	23,40	9,10	0,39
2	A.K.H.	33	75	Contusio cerebri, frontobasale Liquor-Fistel	1	1:30	46/3	31,4	11,70	4,68	0,40
3	G.	37	78	Contusio cerebri	1	1:45	6/3	34,5	10,00	3,00	0,30
4	B.R.	36	100	Meningitis	1	2	26/3	57,1	7,80	2,34	0,30
5	B.C.	57	65	Meningoencephalitis tuberculosa	1	2:15	579/3	113,4	17,16	2,34	0,14
6	S.H.	42	60	intracranielles posttraumat. Hämatom	1	2:30	10/3	75,4	6,24	2,34	0,38
7	K.F.	59	99,9	Glioblastom der rechten Hemisphäre	1	2:45	289/3	103,2	11,88	2,64	0,22

Nr.	Name	Alter	Gewicht	Diagnose	Dosis g	Entn. Std. n. d. App.	Zellzahl	Liq. Eiweiß mg %	Serum ug/ml	Liq. ug/ml	Liq./ Serum
8	B.C.	57	65	Meningoencephalitis tubercolosa	1	3	579/3	113,4	11,00	6,24	0,53
9	K.H.K.	65	70	Glioblastom	1	3:30	40/3	63,2	5,50	2,20	0,40
10	B.C.	39	65	interocerebr. Metastase	1	3:30	4/3	27,5	6,80	4,25	0,63
11	S.B.	66	80	epitheliale Metastase in d. Kleinhirnhemisphäre	1	3:30	2/3	32,9	6,50	2,60	0,40
12	B.C.	57	65	Meningoencephalitis tubercolosa	1	4	579/3	113,4	9,36	5,42	0,58
13	S.B.	65	?	Meningosarkom	1	4:15	847/3	141,0	5,28	1,98	0,38
14	S.B.	66	80	epitheliale Metastase in d. li. Kleinhirnhemisphäre	1	4:30	2/3	32,5	6,50	2,60	0,40

Nr.	Name	Alter	Gewicht	Diagnose	Dosis g	Entn. Std. n.d. App.	Zellzahl	Liq. Eiweiß mg %	Serum ug/ml	Liq. ug/ml	Liq./ Serum
15	W.	64	?	Glioblastom	1	4:40	2/3	34,4	5,28	3,96	0,75
16	C.M.	61	81	Metastase	1	4:50	2/3	32,97	6,60	4,40	0,67
17	M.M.	35	75	Apallisches Syndrom in d. Remissionsphase	1	4:55	26/3	54,6	9,90	5,28	0,53
18	H.S.	38	64	interocerebrale Metastase	1	5	2/3	27,0	4,25	2,55	0,60
19	C.P.	42	77	Meningitis	1	5:05	34/3	53,2	9,90	3,30	0,30
20	B.H.	34	70	Contusio cerebri beiderseits	1	6	4/3	20,0	3,90	1,56	0,40
21	S.B.	66	80	epitheliale Metastase in d. li. Kleinhirnhemisphäre	1	6	2/3	32,8	3,90	2,60	0,67

Nr.	Name	Alter	Gewicht	Diagnose	Dosis g	Entn. Std. n.d. App.	Zellzahl	Liq. Eiweiß mg %	Serum ug/ml	Liq. ug/ml	Liq./ Serum
22	T.E.	26	45	Meningitis	2	2	10/3	36,1	5,00	3,00	0,60
23	S.R.	61	76	Meningitis	2	2	50/3	70,0	6,00	3,00	0,50
24	P.C.	55	72,5	Meningitis	2	2	15/3	30,0	4,00	2,00	0,50

Tabelle 3 : Darstellung der klinischen Diagnosen, Laborwerte, Alter und Gewicht der Patienten, sowie Dosierung des Chloramphenicols. Angaben über den Zeitpunkt der Probenentnahmen, die ermittelten Serum- und Liquorkonzentrationen von Chloramphenicol sowie den Quotienten aus Serum- und Liquorgehalt. Die Applikation erfolgte bei in den in dieser Tabelle aufgeführten Fällen i.v. Die Gliederung wurde entsprechend der Dosis und dem Entnahmezeitpunkt nach Applikation des Antibiotikums vorgenommen.

Bei der Bestimmung des Chloramphenicol-Serum-Spiegels und des Chloramphenicol-Liquor-Spiegels innerhalb eines Zeitraumes von 1 1/2 - 6 Std. nach i.v.-Applikation des Antibiotikums, wurde festgestellt, daß die Chloramphenicolkonzentration im Serum im Laufe der Zeit abnahm, während sie im Liquor anstieg. Aus dem Chloramphenicolgehalt im Liquor und im Serum wurde ein Quotient gebildet, dessen Wert in Abhängigkeit der Zeit zunahm (Abb.II). Die Konzentrationen im Liquor blieben innerhalb von 6 Stunden nach der erstmaligen Gabe bei allen Untersuchungen kleiner als die im Serum, d.h. der Quotient war immer kleiner als eins.

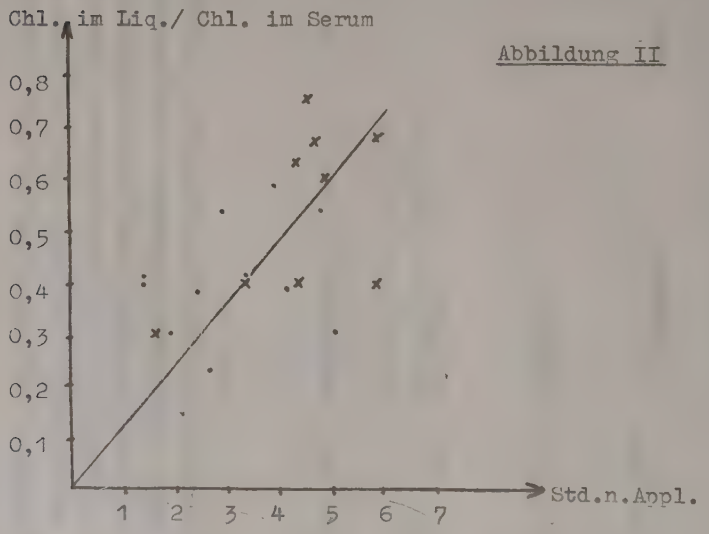

Abbildung II

Abb. II: Quotient aus der Chloramphenicol-Liquorkonzentration und Chloramphenicol-Serumkonzentration bei entzündeten Meningen mit "." und bei nicht entzündeten Meningen mit "x" gegen die Zeit aufgetragen.

Bei zwei Patienten, je einem aus der Gruppe mit entzündeten und der Gruppe mit nicht entzündeten Meningen, wurden exemplarisch je drei Untersuchungen in unterschiedlichen Zeitabständen nach der Applikation vorgenommen:

Bei dem ersten Patienten (66 Jahre alt, Körpergewicht: 80 kg, Liquorzellzahl 2/3 und Liquoreiweiß 32,9 mg%) aus dem Kollektiv mit nicht entzündeten Meningen wurden die Serum- und Liquorkonzentration 3 1/2, 4 1/2 und 6 Stunden nach i.v.-Gabe von 1g Chloramphenicol bestimmt. Nach 3 1/2 und 4 1/2 Stunden waren die Serumspiegel gleich. Nach sechs Stunden war die Serumchloramphenicolkonzentration fast um die Hälfte gesunken, während die Liquorchloramphenicolkonzentration bei allen drei Untersuchungen ohne Veränderung war. Mit fortschreitender Zeit betrug der Quotient 0,4 , 0,4 und 0,67 (Tab. 4).

Tabelle 4

Zeit nach d. Applikation Std.	Serumchl.- Konzentr. µg/ml	Liquorchl.- Konzentr. µg/ml	Liquor / Serum
3 1/2	6,5	2,6	0,4
4 1/2	6,5	2,6	0,4
6	3,9	2,6	0,67

Bei dem zweiten Patienten (57 Jahre alt, Körpergewicht 65 kg, Liquorzellzahl 579/3 und Liquoreiweiß 113,4 mg%) aus dem Kollektiv der an

Meningitis erkrankten Patienten wurden die Konzentrationen im Serum und Liquor bestimmt. Nach 2 1/4 Std. war die höchste Serumkonzentration 17,16 µg/ml und nach 4 Std. die niedrigste 9,36 µg/ml. Der höchste Liquorspiegel von Chloramphenicol betrug nach 3 Std. 6,24 µg/ml und der niedrigste nach 2 1/4 Std. 2,34 µg/ml. Der Quotient aus der Chloramphenicol-Liquorkonzentration und Chloramphenicol-Serumkonzentration betrug nach 2 1/4 Std. 0,15 , nach 3 Std. 0,53 und nach 4 Std. 0,58 (Tab. 5).

Tabelle 5

Zeit nach d. Applikation Std.	Serumchl.-Konzentr. µg/ml	Liquorchl.-Konzentr. µg/ml	Liquor / Serum
2 1/4	17,16	2,34	0,14
3	11,00	6,24	0,53
4	9,36	5,42	0,58

Diese Untersuchung bestätigt die Befunde, die bei der Ermittlung des Quotienten aus Liquor- und Serumchloramphenicolgehalt bei nur einmaliger Probenentnahme an dem Kollektiv von 21 Untersuchungen erhalten wurden (s. Tab.3 , Abb.II): Der Quotient aus Liquor- und Serumchloramphenicolkonzentration stieg im Verlauf des Untersuchungszeitraumes der vorliegende Arbeit an und blieb kleiner als eins; d.h. der Chloramphenicolliquorspiegel überstieg dem des Serums nicht.

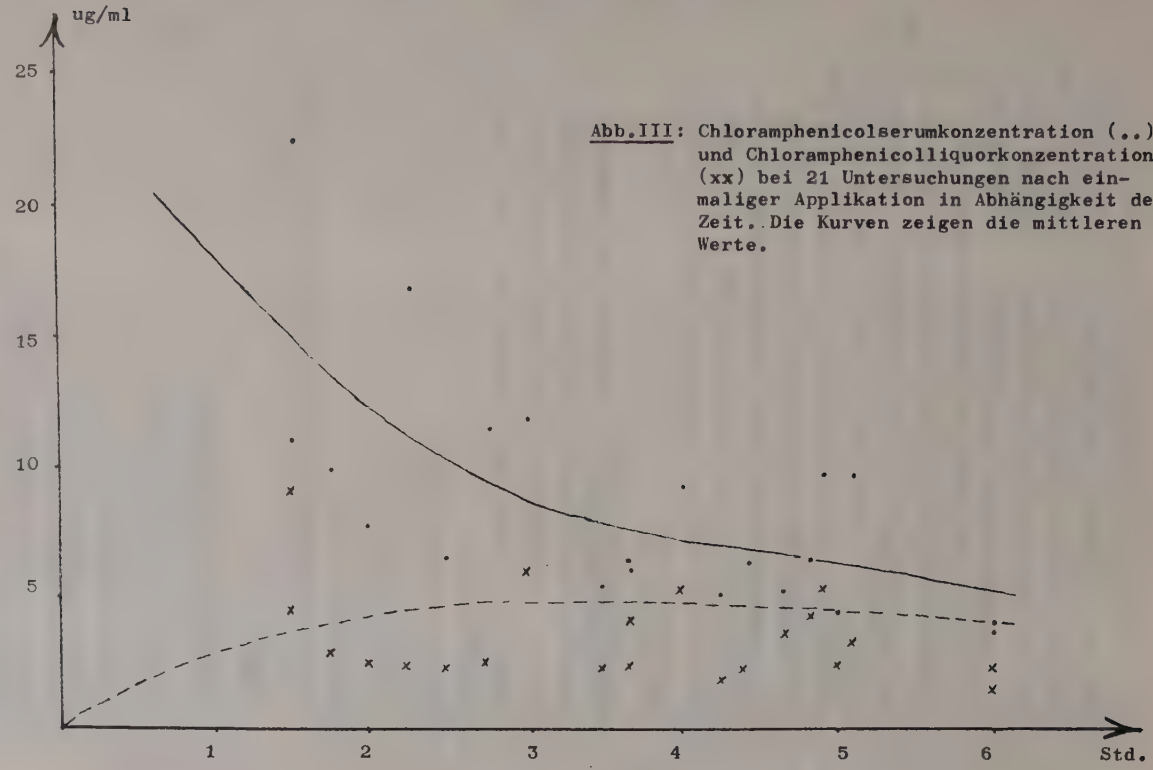

Abb.III: Chloramphenicolserumkonzentration (..) und Chloramphenicolliquorkonzentration (xx) bei 21 Untersuchungen nach einmaliger Applikation in Abhängigkeit der Zeit. Die Kurven zeigen die mittleren Werte.

Die Chloramphenicolserumkonzentrationen lagen zwischen 3,9 µg/ml und 23,4 µg/ml, die Liquorkonzentrationen zwischen 1,56 µg/ml und 9,1 µg/ml. Bei den Patienten mit entzündeten Meningen lagen die Serumkonzentrationen zwischen 4,0 µg/ml und 23,4 µg/ml, bei denen mit nicht entzündeten Meningen zwischen 3,9 µg/ml und 6,8 µg/ml. Der Liquorspiegel war bei entzündeten Meningen zwischen 1,98 µg/ml und 9,1 µg/ml und bei nicht entzündeten Meningen zwischen 1,56 µg/ml und 4,25 µg/ml. Der Quotient der Chloramphenicol-Liquorkonzentration zur Chloramphenicol-Serumkonzentration betrug bei entzündeten Meningen 0,14 - 0,60 und bei nicht entzündeten Meningen 0,40 - 0,67.

Eine Abhängigkeit des Quotienten aus Chloramphenicolliquorkonzentration und -serumspiegel von der Liquorzellzahl bzw. vom Liquoreiweißgehalt ließ sich nicht nachweisen (Abb. V und Abb. VI)

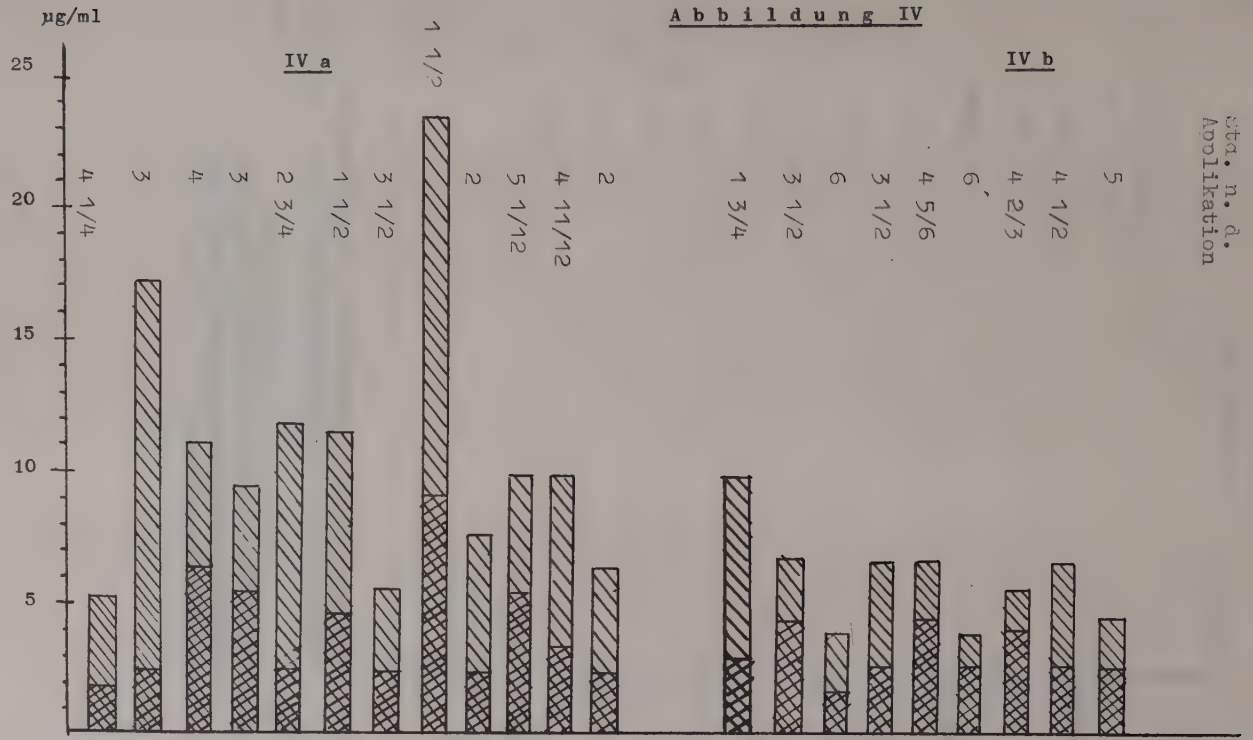

Abbildung IV : Konzentration von Chloramphenicol im Serum und im Liquor zum Zeitpunkt der jeweiligen Probenentnahme von 1 1/2 - 6 Stunden nach i.v.-Applikation. In Abb. IVa sind die Konzentrationen bei Patienten mit entzündeten und in Abb. IVb die Konzentrationen bei Patienten mit nicht entzündeten Meningen zusammengestellt.

Abbildung V

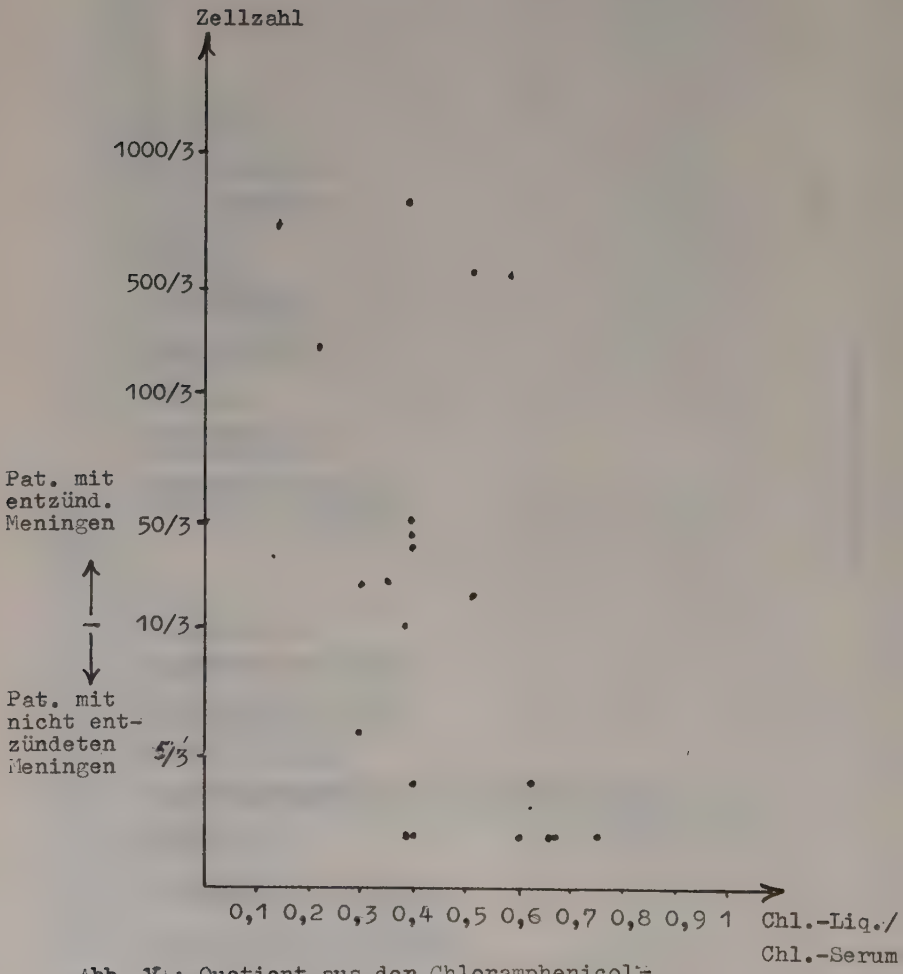

Abb. V : Quotient aus der Chloramphenicol-Liquorkonzentration und Chloramphenicol-Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Liquorzellzahl.

Abbildung VI

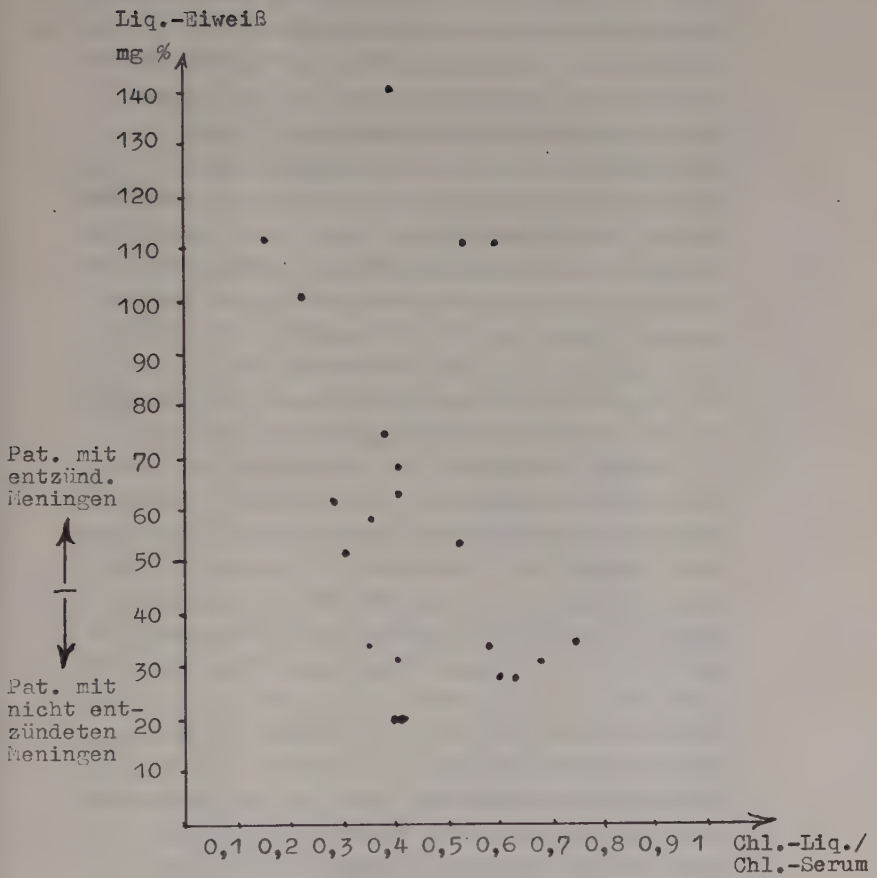

Abb. VI: Der Quotient aus der Chloramphenicol-Liquorkonzentration und Chloramphenicol-Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Liquoreiweiß.

4. DISKUSSION

Chloramphenicol hat, wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte und wie auch aus der Literatur ersichtlich (3, 5, 6, 9, 11, 13, 14, 17), keine einheitliche Liquorgängigkeit. Sie variert bei verschiedenen Patienten nach den Befunden der vorliegenden Arbeit in einer Breite von 14-74 % (Chloramphenicolgehalt im Liquor zu Chloramphenicolserumkonzentration). Roy et al. fanden bei gesunden Kindern nach oraler und intramuskulärer Applikation eine Chloramphenicoldurchgängigkeit in den Liquor von 27% (13), Rose et al. fanden bei Patienten mit eitriger Meningitis 25% (11) und Kienitz 50% (6). D'Agata et al. ermittelten 60% der Serumkonzentration 3-4 Stunden nach Applikation im Liquor (3). McCrumb et al. fanden eine Serumkonzentration von 5-50 ug/ml und eine Liquorkonzentration von 5-20 ug/ml (9). Seelemann et al. haben bei 33 Kindern mit verschiedenen Erkrankungen die Konzentrationen von Chloramphenicol im Serum und im Liquor 4 Stunden nach der Applikation bestimmt. Dabei wurden durchschnittlich 1,46 ug/ml im Serum und 1 ug/ml im Liquor gefunden (14). Kelly et al. (5) haben in drei Untersuchungen bei Kindern 2 Stunden nach der Applikation durchgeführt und die Konzentrationen von Chloramphenicol im Serum und im Liquor ermittelt. Sie betrugen im Serum 3,0 , 7,0 , 21,0 ug/ml, im Liquor 2,0 , 3,0 , 8,9 ug/ml.

Es zeigt sich also, daß die Untersuchungen der verschiedenen Autoren keine einheitlichen Ergebnisse bieten. Die Befunde der vorliegenden Arbeit liegen

etwa im gleichen Bereich wie die in der Literatur angegenenen. Von einer Übereinstimmung der Befunde dieser Arbeit mit denen anderer Autoren kann wegen der großen Struung, die bei allen Untersuchungen auftrat, nicht gesprochen werden.

Die Produktion des Liquors erfolgt durch Sekretion aus den Plexus choroidus den Hirngefäßen und denen der pia mater. Mit dieser Sekretion dürfte auch freies Chloramphenicol aus dem Serum in den Liquor übertreten. Auch durch Diffusion aus den Hirngewebe könnte das Chloramphenicol in den Liquor gelangen. Kramer et al. (8) haben die Chloramphenicolkonzentration im Serum und im Hirngewebe mit Hilfe eines Zylindertestes (Mikroorganismus: Sarcina lutea) bestimmt. Die Serumchloramphenicolkonzentration betrug 50 Minuten nach der i.m.-Verabreichung von 2 g Chloramphenicol 3,8 µg/ml und nach 2:40 Stunden 3,4 ug/ml. Die höchste Konzentration war nach 1:25 Stunden erreicht. Die Chloramphenicolkonzentration des Hirngewebes betrug nach 50 Minuten 182 µg/g und nach 2:45 Stunden 412 ug/g Gewebe, d.h. mit fortschreitender Zeit hat die Hirngewebekonzentration stark zugenommen. Die durchschnittliche Chloramphenicolkonzentration im Hirngewebe betrug 36,0 µg/g Gewebe und im Serum 4 ug/ml, d.h. 1g Hirngewebe enthielt neun Mal mehr Chloramphenicol als ein ml Serum. Es ist denkbar, daß der Chloramphenicolliquorspiegel wesentlich später absénkt als der Serumspiegel (Abb. III), weil aus dem Hirngewebe dauernd Chloramphenicol in den Liquor diffundiert.

Die einer Patientin, die 1g Chloramphenicol i.v. 1:30 Stunden vor der Probeentnahme bekommen hatte, war die Chloramphenicolkonzentration im Serum 23,4ug/ml un im Liquor 9,1 µg/ml. Der Quotient betrug 0,39. Die Höhe der Chloramphenicolserum- bzw. liquorkonzentration erklärt sich dadurch: Da bei dieser Methode die antibakterielle Wirksamkeit bestimmt wurde, nicht aber Chloramphenicol als Substanz, erschien die Konzentration möglicherweise unter Umstände beim Vorhandensein von 12,5% Tetracyclin höher, weil die Halbwertzeit von Tetracyclin 8 1/2 Stunden ist und sie 24 Stunden vor der Probeentnahme abgesetzt worden war. Es könnte aber auch sein, daß Tetracyclin nicht elimiert worden war, z.B. bei Nierenerkrankungen oder bei Gallenerkrankungen. Die 12,5% der verabreichte Tetracycin könnte eine additive Wirkung mit Chloramphenicol hervorgerufen haben (2). Die höhere Liquorgehalt erklärt sich durch die Abhängigkeit des Liquorspiegels vom Serumspiegel (Abb. III und V).

Bei einem anderen Patienten (Tab. 3), der 2 g (27,6 mg/kg Körpergewicht) Chloramphenicol i.v. bekommen hatte, wurden eine Serumchloramphenicolkonzentration von 4,0 ug/ml und eine Liquorchloramphenicolkonzentration von 2,0 ug/ml 2 Stunden nach der Applikation gefunden. Die niedrige Chloramphenicolkonzentration erklärt sich vielleicht dadurch, daß der Patient Acetazolamid (Diamox^{R}) erhalten hatte. Dieses Medikament verursacht eine Diurese und damit unter Umstände forcierte Ausscheidung von Chloramphenicol aus dem Körper.

Der Chloramphenicolliquorgehalt ist nach den Ergebnissen dieser Arbeit bei Patienten ohne entzündeten Meningen höher als bei denen mit entzündeten Meningen. Da gedoch bei den Patienten mit nicht entzündeten Meningen die Probeentnahme zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte als bei denen mit M. Meningitis, dürfte dieses der Grund für den erhöhten Liquorgehalt an Chloramphenicol bei dem Kollektiv mit nicht entzündeten Meningen sein.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Da bis heute keine einheitliche Therapie der bakteriellen Meningitis existiert, wurde eine Studie über die Liquorgängigkeit der antimikrobiellen Medikamente bei Patienten mit entzündeten und nicht entzündeten Meningen vorgenommen. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Liquorgängigkeit des Chloramphenicols bei Patienten mit entzündeten und nicht entzündeten Meningen. Dabei wurde ein Kollektiv von 10 Patienten (12 Untersuchungen) mit entzündeten Meningen einem Kollektiv von sieben Patienten (neun Untersuchungen) mit nicht entzündeten Meningen gegenübergestellt.

Die Konzentrationen von Chloramphenicol im Serum und im Liquor wurden mit dem Röhrchenverdünnungstest (als Testbakterien Corynebacterium diphtheriae, Typ mitis) bestimmt; und es wurde ein Quotient aus der Chloramphenicolliquorkonzentration und der Chloramphenicolserumkonzentration gebildet. Dieser Quotient wurde in Abhängigkeit von der Zeit betrachtet.

In der vorliegenden Arbeit wurde festgestellt, daß der Quotient gebildet aus der Chloramphenicolliquorkonzentration und der Chloramphenicolserumkonzentration im Laufe der Zeit bei Patienten mit entzündeten und nicht entzündeten Meningen nach einer Einzeldosis von 1 g Chloramphenicol zunahm.

Exemplarisch wurden bei zwei Patienten aus beiden Kollektiven jeweils drei Untersuchungen nach einer

Einzeldosis von 1 g Chloramphenicol durchgeführt. Auch hier fand sich im Abhängigkeit von der Zeit ein ansteigender Quotient.

Eine Abhängigkeit der Liquorgängigkeit des Chloramphenicols war weder von der Zellzahl noch von Liquoreiweiß nachweisbar.

Die Chloramphenicolkonzentrationen im Serum bei Patienten mit entzündeten und nicht entzündeten Meningen lagen entsprechend der Befunde der vorvorliegender Arbeit zwischen 3,9 ug/ml und 23,4 µg/ml und im Liquor zwischen 1,5 µg/ml und 9,1 µg/ml. Der Quotient aus Chloramphenicolliquorkonzentration und Chloramphenicolserumkonzentration lag bei beiden Gruppen zwischen 0,14 und 0,67.

Bei Betrachtung dieser Ergebnisse und der Befunde aus der Literatur wird deutlich, daß Chloramphenicol eine unterschiedliche Liquorgängigkeit bei verschiedenen Patienten hat, daß eine Abhängigkeit vom Vorliegen einer Entzündung der Meningen jedoch nicht nachweisbar ist.

Parallel zu diesen Untersuchungen laufen andere Untersuchungen mit Verschiedenen antimikrobiellen Medikamenten, in der Hoffnung eine bessere Vergleichsmöglichkeit anbieten zu können.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ALEXANDER, M. u. H. RAETTIG
"Infektions-Fibel".
Thieme-Verlag, Stuttgart (1968)

2. BROCK,
Bact. Rev. 25 (1961) 32.
J. Gen. Microbiol. 26 (1961) 393

3. D'AGATA, A., G. CARDILLO,
"Chloramphenicol concentration in the CSF after intravenous administration"
G. Med. Tisiol. I: 61:64; 1952

4. HELWIG, H.
"Penicillinbehandlung eitriger Meningitiden im Kindesalter"
Mschr. Kinderleilk. 116:121 (1968)

5. Kelly, R. S., M. D., A.D. Hunt, S. Tashman
"Studies of the Absorption and Distribution of Chloramphenicol"
Pediatrics, Vol. 8, 3, 362-367 (1951)

6. KIENITZ, M.
"Die eitrige Meningitis des Kindes"
Hippokrates 33, 792-801 (1962)

7. KLEIN, P.
"Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis, Berlin 1957.

8. KRAMER, P.W., R.S. GRIFFITH, R.L. CAMPBELL
"Antibiotic Penetration of the Brain (A Comparative Study"
J. Neurosurgery 31, 295-302 (1969)

9. McCRUMB, Jr., R. H. E. HALL, G. IMBURG, A. MERIDETH, M. S. R. HEHNHOLD, J. B. DEFILLO, and T. E. WOODWARD
"Treatment of Heaophilus influenzea Meningitis with Chloramphenicol and other Antibiotics"
J. Amer. Med. Ass. 145:469 (1951)

10. PFEIFFER, W.
"Antibiotische Bakterizide auf breiter Basis, Renaissance des Penicillins in Klinik und Praxis"
Ärztl. Prax. 19, 23, 853-856 (1967)

11. ROSE, F. CLIFFORD
"The Treatment of Pyogenic Meningitis"

12. ROSS, S., BISCHOFF,H., W. PREISSER and W. ORR
"Some Observations of the Absorption and Excretion of Aureomycin and Chloramphenicol"
J. Clin. Invest. 28:1050 (1949)

13. ROY, T. E., E. DRUGAR, C. GRAIGH, D. COHEN, McNAUGHTON, G. A. N. SILVERTHORNE
Studies on the Absorption of Chloramphenicol in normal Children in the Relation to the Treatment of Meningitis"
Antibiot. Chemother., N. Y., 2:505-516 (1952)

14. SEELEMANN, K., B. KORNATZ-STEGMANN
"Zur Behandlung bakterieller Meningitiden"
Dtsch. Med. Wschr. 80, 29/30, 1088-1091 (1955)

15. SIMON, C., W. STILLE
"Infektionen der Meningen"
Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis,
181-191 (1970)

16. SMITH, A. L.
"Therapy of Influenzae-Meningitis Considered"
New Engl. J. of Med. Vol. 287, 13 (1972)

17. SPIEGEL, M. A.
"Antibiotica in Relation to the Cerebrospinal Fluid"
Antibiotics et Chemoth., Vol. 7, 356-374 (1960)

18. STAMMLER, A.
"Meningitiden und Encephalitiden heute"
Therapiewoche 27: 1210-1216 (1969)

19. VOMEL, W.
"Experimentelle Grundlagen der Entwicklung antibakterieller Chemotherapeutika"
Therapiewoche 15, 20, 1081-1089 (1965)

20. WALTER / HEILMEYER
"Bakterielle Infektionen der Meningen"
Antibiotika-Fiebel, 3. Aufl. 814-819 (1969)

21. WALTER / HEILMEYER
Antibiotika-Fiebel, Georg Thieme Verl. Stuttg.
298 (1969)

22. WIEDEMANN, H. R.
"Akute Entzündungen der Hirnhäute"
Therapiewoche 16: 1463 (1966)

An dieser Stelle möchte ich ganz besonders Frau Professor Dr. M. Alexander meinen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas und die allzeit freundliche Unterstützung.

Die neurochirurgische Abteilung des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin und die Infektionsabteilung des RVK Berlin überließen mir ihre Patienten. Die Herren Dr. Fuchs und Chefarzt Dr. Pohle waren mir bei der Materialbeschaffung sehr behilflich. Auch diesen Herren gilt mein Dank.

Für die Durchführung der Untersuchungen habe ich den verschiedenen pharmazeutischen Firmen zu danken. Materielle und finanzielle Unterstützung der Chloramphenicolbestimmungen erhielt ich von der Firma Boehringer, Mannheim.

Für die Finanzierung meines Studiums möchte ich bei dieser Gelegenheit dem DAAD und besonders meinen Brüdern danken, vor allem Herrn Dr. med. Dr. phil. Aziz Ghaussy, Dipl. Ing. Nemat Ghausi und Prof. Dr. rer. pol. A. Ghanie Ghaussy.

Für die Verbesserung meiner deutschen Ausdrucksweise richte ich meinen Dank an Herrn Dr. Armbrecht.

L E B E N S L A U F

Am 11. Juni 1946 wurde ich, Rahmat U. Ghaussy, als Sohn von M. Omar Ghaussy und seiner Ehefrau Humeira Ghaussy, geb. Ghias, in Kabul, Afghanistan, geboren.

Die Grundschule besuchte ich 1953 in Kabul. Von 1959 - 1965 besuchte ich dann die Oberschule "Ghazi". Auf Grund eines Stipendiums des "American Field Service" kam ich 1963 in die USA, wo ich die Swea City High School besuchte. Zum Abschluß legte ich das amerikanische Abitur, High School Diploma, ab. Nach meiner Reifeprüfung im Jahre 1965 in Kabul, mit dem Prädikat "primus", fing ich mein Studium im Fach Maschinenbau an der dortigen Universität an.

Von der American University of Beirut erhielt ich im Jahre 1966 ein Stipendium für das Fach Wirtschaftswissenschaften. Da mir dieses Fach nicht ganz zusagte, bewarb ich mich um ein Stipendium für Deutschland. Vom Januar 1967 - April 1967 lernte ich deutsch am Goethe-Institut in Bad Reichenhall. Danach besuchte ich von Oktober 1967 - Oktober 1968 das Studienkolleg in Berlin und legte mein drittes Abitur, diesmal in deutscher Sprache, ab. Im Wintersemester 1968 nahm ich dann an der Freien Universität Berlin mein medizinisches Studium auf. Am 17. September 1969 bestand ich das Vorphysikum mit dem Prädikat "gut" und am 22. März 1971 das Physikum ebenfalls mit "gut". Nach 11 Semestern Medizinstudium legte ich das Staatsexamen am 14. August 1974 mit der Note "gut" ab.

Vom 1.9.1974 - 31.12.1974 war ich in der inneren Abteilung des DRK-Krankenhauses in Berlin 65 und vom 1.2.1975 - 30.11.1975 im Marienhospital in Herne auf der Chirurgie als Medizinalassistent beschäftigt.